WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

A61K 9/20

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

**WO 97/15291** 

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

1. Mai 1997 (01.05.97)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/04585

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Oktober 1996 (22.10.96)

(30) Prioritätsdaten:

195 39 363.5

DE 23. Oktober 1995 (23.10.95)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen

(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE). HARTL, Axel, Paul [DE/DE]; Rat-Klingmann-Weg 3, D-67246 Dirmstein (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SCHIESSL, Michael [DE/DE]; Otto-Hahn-Strasse 11b, D-67454 Haßloch (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE).

(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach

(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT. LU, MC, NL, PT, SE).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(54) Title: METHOD OF PRODUCING MEDICAMENTS IN SOLID FORM

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON FESTEN ARZNEIFORMEN

#### (57) Abstract

The invention concerns a method of producing medicaments in solid form by mixing and melting at least one pharmacologically acceptable polymer binder, at least one pharmaceutical active substance and optionally conventional pharmaceutical additives in the absence of a solvent to form a plastic mixture, and shaping the mixture to form the desired medicament, mixing and melting being carried out in separate stages. The method according to the invention enables high-quality medicaments to be produced in a simple and careful manner.

### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, wobei man das Vermischen und Aufschmelzen in voneinander getrennten Stufen vornimmt. Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt eine einfache und schonende Herstellung der Arzneiformen in hoher Produktqualität.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

		•			
	Armenien ·	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AM	Osterreich	GE	Georgien	NB	Niger
AT	Oggentan	GN	Guinea	NL	Niederlande
AU	Australien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
33	Barbados	HU	Ungara	NZ	Neuroeland
32	Belgien	II.	Irland .	PL	Polen
. 37	Burkina Faso	17	Italien	PT	Portugal
BG	Bulgarien			RO	Russinian
Ŋ	Benin '	JP	Japan	RU	Russische Föderation
BR	Brasilien	KE	Кенуа	SD	Sodan
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SE.	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea		
CF.	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	8G	Singapur
œ	Kongo	KZ	Kasachstan	81	Slowenica
CH	Schweiz	u	Liechtenstein	SK	Slowakei
-	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Scaegal
a.	Kamerun	LR	Liberia	87	Swariland
CM		LK	Litanen	TD	Technol
CN	China Tachechoslowakei	ũ	Luxemburg	TG	Togo
CS	Tacmerina Describility	LV	Lettland	TJ	Tadochikistan
CZ	Techechische Republik	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobego
DE	Deutschland	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
DK	Dinemark		Madagaskar	UG	Uganda
EE	Estland	MG	•	US	Vereinigte Stasten von Amerika
ES	Spanien	ML	Mali	UZ	Usbekistan
n	Finnland	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FR	Prankreich	MIR	Mauretanien	***	· ·
-	Colve	MW	Malawi		

15

20

25

30

35

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PESTEN ARZNEIFORMEN

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen eines pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittels, mindestens eines pharmazeutischen Wirkstoffes und gegebenenfalls üblicher pharmazeutischer Additive in Abwesenheit eines Lösungsmittels.

Die klassischen Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen, insbesondere Tabletten, werden diskontinuierlich durchgeführt und umfassen mehrere Stufen. Zunächst werden die Bestandteile der Arzneiform in einen geeigneten Behälter gefördert und dort unter Zusatz eines Lösungsmittels zu einem knetfähigen Teig vermischt. Anschließend granuliert man den Teig, trocknet das Granulat und formt es zu der gewünschten Arzneiform, beispielsweise durch Verpressen zu Tabletten. Derartige Verfahren sind in einschlägigen Lehrbüchern und beispielsweise in DE-A-41 41 268 und EP-A-590 963 beschrieben. Der Nachteil dieser Verfahren liegt in der Verwendung eines Lösungsmittels und in der Vielzahl der erforderlichen stufen und Apparaturen.

Seit einiger Zeit ist ein wesentlich einfacheres kontinuierliches Verfahren zur Herstellung fester Arzneiformen bekannt, bei dem man eine wirkstoffhaltige lösungsmittelfreie Schmelze aus einem polymeren Bindemittel extrudiert und den extrudierten Strang zu der gewünschten Arzneiform formt, beispielsweise in einem Kalansiehe EP-A-240 904, EP-A-240 906 und der mit Formwalzen, EP-A-337 256. Ein Problem bei diesem kontinuierlichen Verfahren ist die für die Herstellung von Arzneimitteln erforderliche exakte Dosierung aller Einzelkomponenten. Es erschien nicht praktikabel, eine Vormischung der Komponenten herzustellen und diese Vormischung in den Extruder einzuspeisen, weil die Gefahr einer Entmischung der Komponenten und damit der Herstellung von Arzneiformen ungleichmäßiger Zusammensetzung zu groß ist. Gemäß der EP-A-337 256 wird zur Vermeidung dieses Problems vorgeschlagen, die einzelnen Komponenten kontinuierlich in den Trichter eines

25

30

Extruders zu dosieren. Die Dosierung erfolgt mit Hilfe der sehr präzise arbeitenden Differentialdosierwaagen. Dennoch können Dosierschwankungen nicht vollständig vermieden werden, weil die Differentialdosierwaagen beim Befüllen volumetrisch betrieben werden müssen. Das hat zur Folge, daß zumindest ein Teil der erhaltenen Arzneiformen nicht den Anforderungen entspricht.

Ein weiterer Nachteil des in der EP-A-337 256 beschriebenen Verfahrens ist der hohe Aufwand zur Verteilung des pulverförmigen Wirkstoffs beim Mischvorgang in der plastischen Zone des Extruders, um die notwendige axiale Rückmischung realisieren zu können. Die Kopplung des Aufschmelz- und Mischvorgangs im Extruder erfordert, um eine ausreichende Vermischung zu bewirken, eine relativ lange Verweilzeit in einer Zone mit hoher Scherung.

15 Dadurch kann es zu einer lokalen Überhitzung und Schädigung des Produktes, insbesondere bei Verwendung eines scher- und temperaturempfindlichen Wirkstoffes kommen.

Die WO-A-94/25008 beschreibt die Herstellung einer wirkstoffhaltigen Lösung auf Basis von Polyvinylpyrrolidon niedrigen
K-Wertes in Kombination mit bestimmten Estern als Weichmacher.
Bei den in Betracht gezogenen Estern handelt es sich um klare
viskose Flüssigkeiten, wobei Triethylcitrat und Glycerintriacetat
bevorzugt sind. Der Esteranteil in dieser Kombination beträgt
mindestens 50 %. Für die Herstellung des Kapselinhaltes werden
Polyvinylpyrrolidon und Wirkstoff unter Erhitzen zu einer homogenen Lösung verarbeitet. Der hohe Weichmacheranteil in der erwähnten Kombination führt zu dem sogenannten kalten Fluß des erstarrten Lösungsmittelsystems, das daher nicht lagerstabil ist. Es ist
deshalb erforderlich, die Lösung in Weichgelatinekapseln abzufüllen. Das Verfahren erfordert daher einen weiteren Schritt und ist
zur Herstellung fester Arzneiformen nicht geeignet.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und schonendes Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen zur Verfügung zu stellen, das es erlaubt, die Arz-

15

20

25

30

35

neiformen zuverlässig mit gleichbleibender Zusammensetzung herzustellen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese Aufgabe gelöst wird, wenn man das Vermischen und Aufschmelzen der Komponenten voneinander entkoppelt in einem separaten Schritt durchführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

Erfindungsgemäß werden das Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich vorgenommen. Es ist bevorzugt, zuerst die Komponenten zu vermischen und dann aufzuschmelzen. Insbesondere bei empfindlichen Wirkstoffen hat es sich als zweckmäßig erwiesen, zuerst das polymere Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutischen Additiven, aufzuschmelzen und gegebenenfalls vorzuvermischen, und dann den Wirkstoff oder die Wirkstoffe einzumischen (Homogenisieren).

Als Mischapparat sind solche Vorrichtungen brauchbar, die auch in der Kunststofftechnologie zum Mischen eingesetzt werden. Geeignete Vorrichtungen sind beispielsweise beschrieben in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen", H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Besonders geeignete Mischapparaturen sind einwellige Rührwerke mit Abstreifvorrichtungen, insbesondere sogenannte Pastenrührwerke, mehrwellige Rührwerke, insbesondere PDSM-Mischer sowie vorzugsweise Kneter, wie Doppelmuldenkneter (Trogmischer) und Stempelkneter (Innenmischer). Als Kneter verwendet man zweckmäßigerweise ein selbstreinigendes Aggregat.

Vorzugsweise verwendet man solche Vorrichtungen für das erfindungsgemäße Verfahren, in denen sowohl die Mischstufe als auch die Aufschmelzstufe hintereinander (ggf. in derselben Vorrichtung) durchgeführt werden können. Kneter sind hierfür besonders geeignet. Je nach Bedarf kann die Drehzahl im Kneter temperaturgeregelt eingestellt werden, d.h. man kann mit niedriger Drehzahl in der Mischstufe arbeiten und die Drehzahl dann beim Aufschmelzen erhöhen.

- Das Mischen und/oder Aufschmelzen kann auch in zwei oder mehreren diskontinuierlich arbeitenden Vorrichtungen parallel oder im Wechsel erfolgen, um die nachgeschaltete Ausformvorrichtung kontinuierlich betreiben zu können.
- Im allgemeinen liegen die einzelnen Ausgangskomponenten in Vor-15 ratsbehältern vor und werden über Waagen diskontinuierlich der Mischvorrichtung zugeführt. Wie schon erwähnt, können dabei entweder alle Komponenten vor Inbetriebnahme der Mischvorrichtung zugegeben und dann vermischt werden oder es kann zunächst das Bindemittel, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Additiven. 20 vorgelegt, aufgeschmolzen und vorvermischt werden. Nach dem Aufschmelzen kann dann ein Wirkstoff eingemischt werden (Homogenisieren). Dies ist insbesondere von Vorteil, wenn es sich um einen scher- und tempereraturempfindlichen Wirkstoff handelt, weil dann die Zeit, während der er den in der Aufschmelzstufe 25 herrschenden hohen Scherkräften und hohen Temperaturen ausgesetzt ist, wesentlich kürzer ist.
- Im Vergleich zu dem Verfahren gemäß EP-A-337 256 ist beim erfindungsgemäßen Verfahren der Aufwand für die Dosierung der Komponenten reduziert. Schwankungen in der Produktqualität werden
  vermieden, das heißt, das erfindungsgemäße Verfahren liefert die
  gewünschten Arzneiformen zuverlässig und mit den gewünschten
  Spezifikationen.

35

Das durch Vermischen und Aufschmelzen des Bindemittels, des Wirkstoffes und gegebenenfalls des Additivs oder der Additive erhaltene Gemisch ist teigig bis zähflüssig (thermoplastisch) und daher auch extrudierbar. Die Glasübergangstemperatur des Gemisches liegt unter der Zersetzungstemperatur aller in dem Gemisch enthaltenen Komponenten. Das Bindemittel soll vorzugsweise in physiologischer Umgebung löslich oder quellbar sein. Beispiele für geeignete Bindemittel sind:

Polyvinylpyrrolidon (PVP), Copolymerisate von N-Vinylpyrro-10 lidon (NVP) und Vinylestern, insbesondere Vinylacetat, Copolymerisate von Vinylacetat und Crotonsäure, teilverseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Polyhydroxyalkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate und Polymethacrylate (Eudragit-Typen), Copolymerisate von Methylmethacrylat und Acrylsäure, 15 Celluloseester, Celluloseether, insbesondere Methylcellulose und Ethylcellulose, Hydroxyalkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropylcellulose, Hydroxyalkyl-Alkylcellulosen, insbesondere Hydroxypropyl-Ethylcellulose, Cellulosephthalate, insbesondere Celluloseacetatphthalat und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, 20 und Mannane, insbesondere Galactomannane. Die K-Werte (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), Seiten 58 bis 64 und 71 und 74) der Polymeren liegen im Bereich von 10 bis 100, vorzugsweise 12 bis 70, insbesondere 12 bis 35, für PVP > 17, insbesondere 20 bis 35. 25

Bevorzugte polymere Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon, Copolymerisate von N-Vinylpyrrolidon und Vinylestern, Polyhydroxy-alkylacrylate, Polyhydroxyalkylmethacrylate, Polyacrylate, Polymethacrylate, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

Das polymere Bindemittel muß in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 130°C erweichen oder schmelzen. Die Glasübergangstemperatur der Mischung muß daher unter 180°C, vorzugsweise unter 130°C liegen. Erforderlichenfalls wird sie durch übliche, pharmakologisch

akzeptable weichmachende Hilfsstoffe herabgesetzt. Die Menge an Weichmacher beträgt höchstens 30 Gew.-t, bezogen auf das Gesamt-gewicht von Bindemittel und Weichmacher, damit lagerstabile Arzneiformen gebildet werden, die keinen kalten Pluß zeigen. Vorzugsweise aber enthält das Gemisch keinen Weichmacher.

## Beispiele für derartige Weichmacher sind:

langkettige Alkohole, Ethylenglykol, Propylenglykol, Glycerin,
Trimethylolpropan, Triethylenglykol, Butandiole, Pentanole, wie
Pentaerythrit, Hexanole, Polyethylenglykole, Polypropylenglykole,
Polyethylen-propylenglykole, Silicone, aromatische Carbonsäureester (z.B. Dialkylphthalate, Trimellithsäureester, Benzoesäureester, Terephthalsäureester) oder aliphatische Dicarbonsäureester

[z.B. Dialkyladipate, Sebacinsäureester, Azelainsäureester,
Zitronen- und Weinsäureester), Fettsäureester, wie Glycerinmono-,
Glycerindi- oder Glycerintriacetat oder Natriumdiethylsulfosuccinat. Die Konzentration an Weichmacher beträgt im allgemeinen 0,5
bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-t, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches.

Ubliche galenische Hilfsstoffe, deren Gesamtmenge bis zu 100 Gew.-% bezogen auf das Polymerisat, betragen kann, sind z.B.

Streckmittel bzw. Füllstoffe, wie Silikate oder Kieselerde, Magnesiumoxid, Aluminiumoxid, Titanoxid, Stearinsäure oder deren Salze, z.B. das Magnesium- oder Kalziumsalz, Methylcellulose, Natrium-Carboxymethylcellulose, Talkum, Saccharose, Lactose, Getreide- oder Maisstärke, Kartoffelmehl, Polyvinylalkohol, insbesondere in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,20 bis 20 Gew.-\*\*, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Schmiermittel, wie Aluminium- und Calciumstearat, Talcum und Silicone, in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-\*, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches bevorzugt sind;

25

35

Fließmittel, wie tierische oder pflanzliche Fette, insbesondere in hydrierter Form und solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der  $C_{12}$ -,  $C_{14}$ -,  $C_{16}$ - und  $C_{18}$ -Fettsäuren. Auch Wachse, wie Carnaubawachs, sind brauchbar. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft alleine oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, insbesondere Lecithin, zugemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben erwähnten Fettsäuretypen ab. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono-, Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Masse für die jeweilige Schicht;

Farbstoffe, wie Azofarbstoffe, organische oder anorganische Pigmente oder Farbstoffe natürlicher Herkunft, wobei anorganische 15 Pigmente in einer Konzentration von 0,001 bis 10, vorzugsweise 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches;

Stabilisatoren, wie Antioxidanzien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, Radikalfänger, Stabilisatoren gegen mikrobiel-20 len Befall.

Ferner können Netz-, Konservierungs-, Spreng-, Adsorptions-, Formentrenn- und Treibmittel zugesetzt werden (vgl. z.B. H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1978).

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen 30 Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetracaetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z.B. bei J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986) angegeben.

5

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen und Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe beispielsweise K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

Einzige Voraussetzung für die Eignung von Hilfsstoffen ist eine ausreichende Temperaturstabilität.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind 10 alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosiseinheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die 15 einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 95, vorzugsweise von 20 bis 80, insbesondere 30 bis 70 Gew.-% liegen. Auch Wirkstoff-Kombinationen können eingesetzt werden. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch Vitamine und 20 Mineralstoffe, sowie Pflanzenbehandlungsmittel und Insektizide. Zu den Vitaminen gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, worunter neben B1, B2, B6 und B12 sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden 25 werden, wie z.B. Adenin, Cholin, Pantothensäure, Biotin, Ade-Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Folsäure, Aminobenzoesäure, myo-Inosit und Liponsäure sowie Vitamin C, Vitamine der D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe. Zu Wirkstoffen im Sinne der Erfindung gehören auch Peptidtherapeutika. 30

Das erfindungsgemäße Verfahren ist beispielsweise zur Verarbeitung folgender Wirkstoffe geeignet:

35 Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Acyclovir, Albrazolam, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amika-

cin, Amilorid, Aminoessigsäure, Amiodaron, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizol, Atenolol, Beclomethason, Benserazid, Benzalkonium-Hydrochlorid, Benzocain, Benzoesäure, Betamethason, Bezafibrat, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, Bromocriptin, Budesonid, 5 Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Cefalexin, Carboplatin, Cefachlor, Carbamazepin, Carbidopa, Cefatroxil, Cefazolin, Cefixim, Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Celedilin, Chloramphenicol, Chlorhexidin, Chlorpheniramin, Chlortalidon, Cholin, Cyclosporin, Cilastatin, Cime-10 Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clävulansäure, Clomibramin, Clonazepam, Clonidin, Clotrimazol, Codein, Cholestyramin, Cromoglycinsäure, Cyanocobalamin, Cyproteron, Desogestrel, Dexamethason, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropropoxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodein, 15 Dihydroergotamin, Dihydroergotoxin, Diltiazem, Diphenhydramin, Dipyridamol, Dipyron, Disopyramid, Domperidon, Dopamin, doxocyclin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Ergocalciferol, Ergotamin, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposid, Eucalyptus Globulus, Pamotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fenoterol, Fentanyl, 20 Flavin-Mononucleotid, Fluconazol, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin, Flurbiprofen, Furosemid, Gallopamil, Gemfibrozil, Gentamicin, Gingko Biloba, Glibenclamid, Glipizid, Clozapin, Glycyrrhiza glabra, Griseofulvin, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazid, Hydrocodon, Hydrocor-25 tison, Hydromorphon, Ipratropium-Hydroxid, Ibuprofen, Imipenem, Indomethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbid-Dinitrat, Isosorbid-Mononitrat, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketorolac, Labatalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitin, Levodopa, Levoglutamid, Levonorgestrel, Levothyroxin, Lidocain, Lipase, 30 Lipramin, Lisinopril, Loperamid, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesteron, Menthol, Methotrexat, Methyldopa, Methylprednisolon, Metoclopramid, Metoprolol, Miconazol, Midazolam, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Morphin, Multivitamin-Mischungen bzw. kombinationen und Mineralsalze, N-Methylephedrin, Naftidrofuryl, 35 Naproxen, Neomycin, Nicardipin, Nicergolin, Nicotinamid, Nicotin,

Nicotinsaure, Nifedipin, Nimodipin, Nitrazepam, Nitrendipin, Nizatidin, Norethisteron, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptylin, Nystatin, Ofloxacin, Omeprazol, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Phenoxifyllin, Phenoxymethylpenicillin, Phenylephrin, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidon-Iod, Pravastatin, Prazepam, Prazosin, Prednisolon, Pred-Promocriptin, Propafenon, Propranolol, Proxyphyllin, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Quinidin, Ramipril, Ramitidin, Reserpin, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutosid, Saccharin, Salbu-10 tamol, Salcatonin, Salicylsäure, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolacton, Sucralfat, Sulbactam, Sulfamethoxazol, Sulfasalazin, Sulpirid, Tamoxifen, Tegafur, Teprenon, Terazosin, Terbutalin, Terfenadin, Tetracyclin, Theophyllin, Thiamin, Ticlopidin, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolon-Acetonid, Triamteren, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinsaure, Zidovudin.

Bevorzugte Wirkstoffe sind Ibuprofen (als Racemat, Enantiomer)
oder angereichertes Enantiomer), Ketoprofen, Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol, Nifedipin oder Captopril.

Im einzelnen kann es zur Ausbildung von festen Lösungen kommen.

25 Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, beispielsweise aus der eingangs zitierten Literatur. In festen
Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren liegt der
Wirkstoff molekulardispers im Polymer vor.

30 Das erhaltene Gemisch ist lösungsmittelfrei, d.h. es enthält weder Wasser noch ein organisches Lösungsmittel.

Das Ausformen des Gemisches wird nach üblichen Methoden kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Übliche Methoden sind beispielsweise: Heißgranulierung, die zu linsenförmigen Pellets mit einem Durchmesser von 1 bis 10 mm führt;

Kaltgranulierung, die zu zylinderförmigen Produkten mit einem 5 Verhältnis von Länge zu Durchmesser von 1 bis 10 und einem Durchmesser von 0,5 bis 10 mm führt;

Kalandrierung in einem Kalander mit zwei Formwalzen, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben;

Extrusion und Verformung des noch plastischen Stranges zwischen einem Band und einer Walze oder zwischen zwei Bändern oder zwischen zwei Walzen, wie in der EP-A-358 105 beschrieben.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren herstellbare feste pharmazeutische Formen sind insbesondere Dragees, Pellets, Granulate und 15 Tabletten. Die erhaltenen Formen, insbesondere die Granulate, können anschließend auch zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden, beispielsweise in Hartgelatinekapseln. Granulate können auch in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt werden. Die erhaltenen Arzneiformen können abschließend auch in üblicher 20 Weise mit Filmüberzügen versehen werden, welche die Wirkstofffreisetzung kontrollieren oder den Geschmack abdecken. Geeignete Materialien für derartige Überzüge sind Polyacrylate, wie die Eudragit-Typen, Celluloseester, wie die Hydroxypropylmethylcellu-25 losephthalate, sowie Celluloseether, wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose.

Das erfindungsgemäße Verfahren erlaubt also auch die Herstellung von Arzneiformen nach konventionellen Methoden, wie Verpressen eines Granulates zu Tabletten, jedoch ohne die Nachteile dieser konventionellen Verfahren.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

### Beispiel 1

In einem mit Sigma-Schaufeln bestückten, über einen Doppelmantel beheizbaren Kneter mit einem Fassungsvolumen von 2 1 werden zunächst 500 g Polyvinylpyrrolidon mit einem K-Wert von 30 und 300 g Sorbit bei 100 Umdrehungen pro Minute auf etwa 110°C erhitzt und in 15 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Das Gemisch wird unter 2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute homogenisiert.

Anschließend wird die hoch-viskose Masse über eine Austragsschnecke als Strang in einen Kalander mit zwei Formwalzen gefahren und ausgeformt, wie beispielsweise in der EP-A-240 904 beschrieben. Man erhält transparente Oblong-Tabletten, in denen der Wirkstoff als feste Lösung vorliegt und die den Wirkstoff als Bolus-Dosis freisetzen. Die Tabletten besitzen eine Freisetzung von mehr als 70 % in 30 Minuten, gemessen bei pH 7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

20

10

.15

### Beispiel 2

In dem in Beispiel 1 beschriebenen Kneter werden zunächst 500 g Vinylpyrrolidon/Vinylacetat-Copolymer und 300 g Mannit bei 100 Umdrehungen pro Minute von Raumtemperatur auf etwa 100°C erhitzt und in 10 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend werden 200 g pulverförmiges Ibuprofen zugegeben. Die Gesamtmasse wird unter 2 Bar Stickstoffdruck 3 Minuten bei 50 Umdrehungen pro Minute homogenisiert.

30

25

Anschließend wird die hoch-viskose Masse wie in Beispiel 1 beschrieben, zu Oblong-Tabletten von 200 mg, die den Wirkstoff als
Bolus-Dosis freisetzen, ausgeformt. Die erhaltenen Tabletten
zeigen eine Freisetzung von > 70 % in 30 Minuten, gemessen bei pH
7,2, was den Anforderungen gemäß USP XXII entspricht.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von festen Arzneiformen durch Vermischen und Aufschmelzen von mindestens einem pharmakologisch akzeptablen polymeren Bindemittel, mindestens einem pharmazeutischen Wirkstoff und gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Additiven in Abwesenheit eines Lösungsmittels zu einem plastischen Gemisch und Formen des Gemisches zu der gewünschten Arzneiform,

10

### dadurch gekennzeichnet,

daß man die Schritte Vermischen und Aufschmelzen diskontinuierlich und voneinander getrennt vornimmt.

15

- Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das erwähnte Gemisch keinen Weichmacher enthält.
- yerfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
  daß man ein Bindemittel verwendet, das ausgewählt ist unter
  Polyvinylpyrrolidonen mit einem K-Wert von mehr als 17,
  Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyhydroxyacrylaten,
  Polyhydroxymethacrylaten, Alkylcellulosen und Hydroxyalkylcellulosen.

25

- verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Vermischen in einem Kneter erfolgt.
- yerfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst alle Komponenten vermischt und das Gemisch anschließend aufschmilzt.
- 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst das polymere Bindemittel und
  gegebenenfalls übliche pharmazeutische Additive aufschmilzt
  und anschließend den pharmazeutischen Wirkstoff zumischt.

- 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Mischen und Aufschmelzen in der gleichen Apparatur vorgenommen wird.
- 5 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß man das Gemisch zu Dragees, Pellets, Tabletten oder Granulaten ausformt.
- 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man
  10 das Granulat zu Tabletten preßt.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter visal Application No PCT/EP 96/04585

	TION OF SUBJECT MATTER		
ÎPC 6	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/20	• .	
		•	
	to international Patent Classification (IPC) or to both national cl	assification and IPC	
- FIEL D	SEA BOHED		
Minimum C	documentation searched (classification system followed by classi	fication symbols)	
IPC 6	A61K		
Documents	tion searched other than minimum documentation to the extent t	that such documents are included in the fields s	27(3)61
1			V
		Character areas desired to the control of the contr	
Electronic o	data base consulted during the international search (name of date	a base and, where practical, search with water	
		·	
	·		
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	A columnit compared	Relevant to claim No.
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of t	an teterant barreles	
	TO SEE SEE A COURSE DOWN THE	CANTEL 10	1-6,8,9
X	EP 0 204 596 A (RHONE-POULENC S December 1986	SANIE) 10	V.
	see column 5; examples 1-17		
	366 60 121111 01 010111 0 0		
	j		
	·		
٠			
•			
	ľ		
	* .	·	
☐ Fw	other documents are tisted in the continuation of box C.	Patent family members are listed	in statt.
* Sorcial S	alegories of cated documents:	"T" later document published after the is	ternational filing data
	and defining the general state of the art which is not	or priority date and not in conflict to cited to understand the principle or	NID THE STATISTICS OF THE
	to be of Directiff Leteration	invention	e claimed invention
files	r document but published on or after the international date	carnot be considered novel or canno involve an inventive step when the	
	nent which may throw doubts on priority claim(s) or h is cited to establish the publication date of another	"Y" document of particular relevance; the	e claimed invention
- crah	n is cited to the special reason (as specified) ment referring to an oral disclosure, use, exhibition of	document is combined with one or i ments, such combination being obvi	nore dener such ubcu-
- Ather	ments nent published prior to the international filing date but	in the art.	
later	than the priority exter commen	"A" document member of the same pate	
Date of th	e actual completion of the international search	Date of mailing of the international	Reca report
	04 Nameh 1997	0 4. 04. 97	
l	24 March 1997		
Name and	mailing address of the ISA  European Patent Office, P.B. 5818 Patentiann 2	Authorized officer	
	European Patern Utilox, P.R. 3016 Faternam a NL - 2280 HV Rijewijk Td. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.	Montum Amat A	and the second second
	Tel. (+31-70) 340-2040, 132 31 431 450 48, Face (+31-70) 340-3016	Ventura Amat, A	•

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

tater nal Application No PCT/EP 96/04585

Patent document	Publication	Patent family	Publication
cited in search report	date	member(s)	date
EP 204596 A	19-12-86	FR 2581541 A AU 579012 B AU 5722486 A CA 1266841 A JP 61260029 A	14-11-86 10-11-88 13-11-86 20-03-90 18-11-86

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

pct/EP 96/04585

DESCRIPTION OF ANMELDINGS GEGENSTANDES		
A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 A61K9/20		
and a second of	Hamilikation and der IPK	<u> </u>
Nach der Internationalen Patentitiassslikation (IPK) oder nach der nationalen i	CIEDINATORI GIL GAL D SA	
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssym	bole )	
Recherchierter Mindesprentition (Krammansons)		
	•	
Recherchierte aber nicht zum Mindestprufstoff gehörende Veröffentlichungen,	soweit diese unter die recherchierten Gebiete	fallen
Recherchierte sper rucin zun mitten		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (	Name der Datenbank und evil. verwendete	Suchbegriffe)
Während der intertibutionaten seetaat in		
COLANGERUSIE INTERLACEN		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN  Katerone*   Bezeichnung der Veröffendichung, soweit erforderlich unter Ang	abe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Kategorie* Bezeichnung der Verorientlichung, sowalt erfortett und		
EP 0 204 596 A (RHONE-POULENC SA	NTF)	1-6,8,9
10.Dezember 1986		
siehe Spalte 5; Beispiele 1-17	•	
	•	
	•	
	•	,
·		
·		
	. •	
	X Siehe Anhang Patentiamilie	
Weitere Veröffentlichungen and der Fortsetzung von Feld C zu entrehmen	<u></u>	
Burnden Kategorien von angegebenen Veroffentlichungen :	T Spätere Veröffentlichung, die nach de oder dem Priontätsdatum veröffentli	
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik delimert,	Anmeldung meht kollichert, sondern Erfindung zugrundeliegenden Prinzij	MA NAMA ASSESSMENTS AND AND
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anneidedatum veröffentlicht worden ist	Theorie angegeben till	estung die beanspruchte Erfisneu
and the second of since Proprietantment swelfdhaft Cr	kann allein aufgrund dieser Veröffen erfinderischer Tätigkeit beruhend bei	DICUTUS DICUT OR DES AND DESCRIPTION
scheinen zu lasten, oder einen die das Veroffentlichung belegt werde	n eur Vantichine une berendetet Rec	leutung die beanspruchte Erfandu
soil oder the aus einem anderen destracten Ordina angegeben an (	Early Inch all the Verifications of	nit einer oder mehreren anderen
"O" Veröffendichung, die zich auf eine mundiche Offendarung.	Veröffentlichungen dieser Kategorie	ro uspejiektor er Tu Actoriorus Benegii Ang
eine Benutzung eine Ausstellung der Der Bernetten der Bernetten der Der Bernetten der Der Bernetten bei Der Bernetten be	'&' Veröffentlichung, die Mitglied derse	ben Patentiamilie ist
Datum des Abschluses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen F	echerchenbench(1)
• +	0 4. 04. 97	
24.März 1997		
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter	
Furopäisches Patentamt, P.B. 5818 Patennaan 2		
NL · 2280 HV Ritwift Td. (+ 31 · 70) 340 · 2004, Tx. 31 651 epo ni.	Ventura Amat, A	

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlicht. "en, die zur selben Patentfamilie gehören

Enter viales Aktenzeichen
PCT/EP 96/04585

im Recherchenberich angeführtes Patentdoku	nt ment	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 204596	A	10-12-86	FR 2581541 A AU 579012 B	14-11-86 19-11-88
	•		AU 5722486 A CA 1266841 A	13-11-86 20-03-90
•			JP 61260029 A	18-11-86



### PROCESS FOR PREPARING SOLID DRUG FORMS

The present invention relates to a process for preparing solid drug forms by mixing and melting a pharmacologically acceptable polymeric binder, at least one pharmaceutical active substance, and optionally conventional pharmaceutical additives in the absence of a solvent.

Traditional processes for preparing solid drug forms, in particular tablets, are carried out batchwise and comprise several stages. First, the ingredients of the drug form are conveyed to a suitable container and there mixed into a kneadable paste with addition of a solvent. The paste is then granulated, and the granules are dried and shaped into the desired drug form, for example, by compression into tablets. Processes of this type are described in relevant textbooks and, for example, in DE-A 41 41 268 and EP-A 590 963. The disadvantage of these processes is the use of a solvent and large number of required stages and apparatus.

A much simpler continuous process for preparing solid drug forms has been known for some time, in which a melt of a solvent-free polymeric binder, said melt containing the active ingredients, is extruded and the extruded strand is shaped into the desired drug form, e.g., in a calender with molding rolls; see EP-A 240 904, EP-A 240 906, and EP-A 337 256. A problem with this continuous process is the precise metering of all individual components, necessary for preparing the medications. It proved impractical to prepare a premixture of the components and to feed this premixture into the extruder, because the danger of separation of the components and thereby the production of drug forms of nonuniform composition is too high. According to EP- A 337 256, the continuous metering of the individual components into the hopper of an extruder is proposed to avoid this problem. The metering occurs with the use of very precisely operating differential metering balances. Nevertheless, metering variations cannot be totally avoided, because the differential metering balances must be operated volumetrically during filling. This has the result that at least one part of the obtained drug form will not meet the requirements.

A further disadvantage of the process described in EP-A 337 256 is the high cost for the distribution of the powdered active ingredient during the mixing process in the plastic zone of the extruder in order to realize the necessary axial back-mixing. The coupling of the melting and mixing process in the extruder, to effect sufficient mixing, requires a relatively long residence time in a zone with high shear. This can lead to local overheating and damage to the product, particular if a shear- and temperature-sensitive active substance is used.

WO-A 94/25008 describes the preparation of a solution containing the active substance and based on polyvinylpyrrolidone with a low K value in combination with certain esters as plasticizers. The esters under consideration for use are clear viscous liquids, triethyl citrate and glycerol triacetate being preferred. The ester portion in this combination constitutes at least 50%. To prepare the capsule contents, polyvinylpyrrolidone and the active substance are processed to a homogeneous solution with heating. The high proportion of plasticizer in said combination leads into the so-called cold flow of the solidified solvent system, which is therefore not storage-stable. For this reason, it is necessary to fill the solution into soft gelatin capsules. The process therefore requires an additional step and is not suitable for preparing solid drug forms.

The object of the present invention therefore is to provide a simple and gentle process for preparing solid drug forms that allows the reliable preparation of the drug forms with a constant formulation.

Surprisingly, it was now found that this object is achieved by carrying out the mixing and melting of the components uncoupled in a separate step.

The subject of the present invention therefore is a process for preparing solid drug forms by mixing and melting at least one pharmacologically acceptable polymeric binder, at least one pharmaceutical active substance, and optionally conventional pharmaceutical additives in the absence of a solvent into a plastic mixture and shaping of the mixture into the desired drug form, which process is characterized in that the steps of mixing and melting are carried out batchwise and separately from one another.

As taught by the invention, the mixing and melting is carried out batchwise. It is preferred to combine the components first and then to melt them. In particular, with sensitive active substances, it proved expedient first to melt the polymeric binder, optionally together with conventional pharmaceutical additives, and optionally to premix them, and then to mix in the active substance or substances (homogenization).

Equipment that is also used in plastics technology for mixing can be used as the mixing apparatus. Suitable equipment is described, for example, in "Mischen beim Herstellen und Verarbeiten von Kunststoffen" [Mixing during the Production and Processing of Plastics],

polyvinylpyrrolidone (PVP), copolymers of N-vinylpyrrolidone (NVP) and vinyl esters, especially vinyl acetate, copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, polyvinyl alcohol, polyhydroxyalkyl acrylates, polyhydroxyalkyl methacrylates, polyacrylates and polymethacrylates (Eudragit types), copolymers of methyl methacrylate and acrylic acid, cellulose esters, cellulose ethers, in particular methylcellulose and ethylcellulose, hydroxyalkylcelluloses, in particular hydroxypropylcellulose, hydroxyalkylalkylcelluloses, in particular hydroxypropylethylcellulose, cellulose phthalates, in particular cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate, and mannans, in particular galactomannans. The K values (in accordance with H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), pages 58 to 64 and 71 and 74) of the polymers are within the range of from 10 to 100, preferably 12 to 70, in particular 12 to 35, and for PVP >17, in particular 20 to 35.

Preferred polymeric binders are polyvinylpyrrolidone, copolymers of N-vinylpyrrolidone and vinyl esters, polyhydroxyalkyl acrylates, polyhydroxyalkyl methacrylates, polyacrylates, polymethacrylates, alkylcelluloses, and hydroxyalkylcelluloses.

The polymeric binder must soften or melt in the complete mixture of all components within the range of from 50 to 180°C, preferably 60 to 130°C. The glass transition temperature of the mixture must therefore be below 180°C, preferably below 130°C. If necessary, it is reduced by conventional pharmacologically acceptable plasticizing additives. The amount of plasticizer is at most 30% by weight, based on the total weight of binder and plasticizer, in order to form storage-stable drug forms that exhibit no cold flow. However, the mixture preferably contains no plasticizer.

# Examples of plasticizers of this type are:

long-chain alcohols, ethylene glycol, propylene glycol, glycerol, trimethylolpropane, triethylene glycol, butanediols, pentanols such as pentaerythritol, hexanols, polyethylene glycols, polypropylene glycols, polyethylene-propylene glycols, silicones, aromatic carboxylic esters (e.g., dialkyl phthalates, trimellitic esters, benzoic esters, terephthalic esters) or aliphatic dicarboxylic esters (e.g., dialkyl adipates, sebacic esters, azelaic esters, citric and tartaric esters), and fatty acid esters, such as glycerol mono-, glycerol di-, or glycerol triacetate, or sodium

H. Pahl, VDI-Verlag, 1986. Particularly suitable mixing equipment comprises single-shaft stirrers with stripper devices, especially so-called paste agitators, multishaft stirrers, especially PDSM mixers, and, preferably kneaders, such as divided trough kneaders (trough mixers), and internal mixers. A self-cleaning unit is expediently used as the kneader.

Preferably such equipment is used for the process of the invention, in which both the mixing step and the melting step can be carried out one after the other (optionally in the same piece of equipment). Kneaders are especially suitable herefor. Depending on the need, the rotational speed in the kneader can be regulated as a function of temperature; i.e., a lower rotational speed can be used in the mixing stage and the rotational speed can then be raised during melting.

The mixing and/or melting can also occur in two or several pieces of equipment operating batchwise in parallel or alternately to be able to operate the shaping apparatus connected downstream continuously.

In general, the individual starting components are present in the storage tanks and are conveyed to the mixing apparatus batchwise by means of balances. As already noted, in so doing, either all components can be added before the startup of the mixing apparatus and then mixed together or the binder, optionally together with conventional additives, can be charged first, melted, and premixed. After the melting, an active substance can then be mixed in (homogenization). This is of particular advantage, if the active substance is shear- and temperature-sensitive, because then the time during which it is exposed to the high shear forces and high temperatures predominating in the melting stage is much shorter.

Compared with the process according to EP-A 337 256, the cost for the metering of components is reduced in the process of the invention. Variations in product quality are avoided; i.e., the process of the invention provides the desired drug form reliably and with the desired specifications.

The mixture obtained by mixing and melting the binder, the active substance, and optionally the additive or additives is doughy to viscous (thermoplastic) and therefore can be extruded. The glass transition temperature of the mixture is below the decomposition temperature of all components present in the mixture. It is preferable for the binder to be soluble or to swell in a physiologic environment. Examples of suitable binders are:

diethyl sulfosuccinate. The plasticizer concentration is generally from 0.5 to 15, preferably 0.5 to 5% by weight, based on the total weight of the mixture.

Conventional galenic excipients, the total amount of which can be up to 100% by weight, based on the polymer, are, e.g.,

extenders and fillers, such as silicates or diatomaceous earth, magnesium oxide, aluminum oxide, titanium oxide, stearic acid or salts thereof, e.g., the magnesium or calcium salt, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, talc, sucrose, lactose, cereal or corn starch, potato flour, and polyvinyl alcohol, in particular in a concentration of from 0.02 to 50, preferably 0.20 to 20% by weight, based on the total weight of the mixture;

lubricants, such as aluminum and calcium stearate, talc, and silicones, in a concentration of from 0.1 to 5, preferably 0.1 to 3% by weight, based on the total weight of the mixture, are preferred;

glidants, such as animal or vegetable fats, in particular in hydrogenated form and those which are solid at room temperature. These fats preferably have a melting point of 50°C or higher. Triglycerides of C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, and C<sub>18</sub> fatty acids are preferred. Waxes such as carnauba wax can also be used. These fats and waxes may advantageously be admixed alone or together with mono- and/or diglycerides or phosphatides, in particular lecithin. The mono- and diglycerides are preferably derived from the aforementioned fatty acid types. The total amount of fats, waxes, mono- and diglycerides, and/or lecithins is from 0.1 to 30, preferably 0.1 to 5% by weight, based on the total weight of the material for each layer;

colorants, such as azo dyes, organic or inorganic pigments or colorants of natural origin, with inorganic pigments in a concentration of from 0.001 to 10, preferably 0.5 to 3% by weight, based on the total weight of the mixture, being preferred;

stabilizers, such as antioxidants, light stabilizers, hydroperoxide decomposers, radical scavengers, and stabilizers against microbial attack.

Furthermore, wetting agents, preservatives, disintegrants, adsorbents, and mold release and blowing agents can be added (cf., e.g., H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978).

Excipients within the spirit of the invention are also substances for producing a solid solution containing the pharmaceutical active substance. Examples of these excipients are, for example, pentaerythritol and pentaerythritol tetraacetate, polymers such as, e.g., polyethylene and polypropylene oxides and block copolymers thereof (poloxamers), phosphatides such as lecithin, homo- and copolymers of vinylpyrrolidone, surfactants such as polyoxyethylene 40 stearate, and citric and succinic acid, bile acids, sterols, and others as stated, for example, in J. L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69-88 (1986).

Additives of bases and acids added to control the solubility of an active substance (see, for example, K. Thoma et al., Pharm. Ind. <u>51</u>, 98-101 (1989)) are also regarded as pharmaceutical excipients.

The only precondition for the suitability of excipients is adequate thermal stability.

Pharmaceutical active substances within the spirit of the invention are all substances with a pharmaceutical effect and the fewest side effects possible, provided they do not decompose under the processing conditions. The amount of active substance per dose unit and the concentration may vary over a broad range depending on the efficacy and release rate. The only condition is that they suffice to achieve the desired effect. Thus, the concentration of active substance can be in the range of from 0.1 to 95, preferably from 20 to 80, in particular 30 to 70% by weight. It is also possible to employ combinations of active substances. Active ingredients within the spirit of the invention are also vitamins and minerals, and plant treatment agents and insecticides. The vitamins include vitamins of the A group; of the B group, which are understood to be not only B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub>, and nicotinic acid and nicotinamide, but also compounds with vitamin B properties, such as adenine, choline, pantothenic acid, biotin, adenylic acid, folic acid, orotic acid, pangamic acid, carnitine, p-aminobenzoic acid, myo-inositol, and lipoic acid; and vitamin C; as well as vitamins of the D group, E group, F group, H group, I and J groups, K group, and P group. Active substances within the spirit of the invention also include peptide therapeutic agents.

The process of the invention is suitable, for example, for processing the following active substances:

acebutolol, acetylcysteine, acetylsalicylic acid, acyclovir, alprazolam, alfacalcidol, allantoin, allopurinol, ambroxol, amikacin, amiloride, aminoacetic acid, amiodarone, amitriptyline, amlodipine, amoxicillin, ampicillin, ascorbic acid, aspartame, astemizole, atenolol, beclomethasone, benserazide, benzalkonium hydrochloride, benzocaine, benzoic acid, betamethasone, bezafibrate, biotin, biperiden, bisoprolol, bromazepam, bromhexine, bromocriptine, budesonide, bufexamac, buflomedil, buspirone, caffeine, camphor, captopril, carbamazepine, carbidopa, carboplatin, cefachlor, cefalexin, cefatroxil, cefazolin, cefixime, cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefuroxime, selegiline, chloramphenicol, chlorhexidine, chlor-pheniramine, chlortalidone, choline, cyclosporin, cilastatin, cimetidine, ciprofloxacin, cisapride, cisplatin, clarithromycin, clavulanic acid, clomipramine, clonazepam, clonidine, clotrimazole, codeine, cholestyramine, cromoglycic acid, cyanocobalamin, cyproterone, desogestrel, dexamethasone, dexpanthenol, dextromethorphan, dextropropoxyphene, diazepam, diclofenac, digoxin, dihydrocodeine, dihydroergotamine, dihydroergotoxin, diltiazem, diphenhydramine, dipyridamole, dipyrone, disopyramide, domperidone, dopamine, doxycycline, enalapril, ephedrine, epinephrine, ergocalciferol, ergotamine, erythromycin, estradiol, ethinylestradiol, etoposide, Eucalyptus globulus, famotidine, felodipine, fenofibrate, fenoterol, fentanyl, flavin mononucleotide, fluconazole, flunarizine, fluorouracil, fluoxetine, flurbiprofen, furosemide, gallopamil, gemfibrozil, gentamicin, Gingko biloba, glibenclamide, glipizide, clozapine, Glycyrrhiza glabra, griseofulvin, guaifenesin, haloperidol, heparin, hyaluronic acid, hydrochlorothiazide, hydrocodone, hydrocortisone, hydromorphone, ipratropium hydroxide, ibuprofen, imipenem, indomethacin, iohexol, iopamidol, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, isotretinoin, ketotifen, ketoconazole, ketoprofen, ketorolac, labetalol, lactulose, lecithin, levocarnitine, levodopa, levoglutamide, levonorgestrel, levothyroxine, lidocaine, lipase, imipramine, lisinopril, loperamide, lorazepam, lovastatin, medroxyprogesterone, menthol, methotrexate, methyldopa, methylprednisolone, metoclopramide, metoprolol, miconazole, midazolam, minocycline, minoxidil, misoprostol, morphine, multivitamin mixtures and combinations and mineral salts, N-methylephedrine, naftidrofuryl, naproxen, neomycin, nicardipine, nicergoline, nicotinamide, nicotine, nicotinic acid, nifedipine, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nizatidine, norethisterone, norfloxacin, norgestrel, nortriptyline, nystatin, ofloxacin, omeprazole, ondansetron, pancreatin, panthenol, pantothenic acid, paracetamol, penicillin G, penicillin V, phenobarbital, pentoxifylline, phenoxymethylpenicillin, phenylephrine, phenylpropanolamine, phenytoin, piroxicam, polymyxin B, povidone-iodine,

pravastatin, prazepam, prazosin, prednisolone, prednisone, bromocriptine, propafenone, propranolol, proxyphylline, pseudoephedrine, pyridoxine, quinidine, ramipril, ranitidine, reserpine, retinol, riboflavin, rifampicin, rutoside, saccharin, salbutamol, salcatonin, salicylic acid, simvastatin, somatotropin, sotalol, spironolactone, sucralfate, sulbactam, sulfamethoxazole, sulfasalazine, sulpiride, tamoxifen, tegafur, teprenone, terazosin, terbutaline, terfenadine, tetracycline, theophylline, thiamine, ticlopidine, timolol, tranexamic acid, tretinoin, triamcinolone acetonide, triamterene, trimethoprim, troxerutin, uracil, valproic acid, vancomycin, verapamil, vitamin E, folinic acid, and zidovudine.

Preferred active ingredients are ibuprofen (as racemate, enantiomer, or enriched enantiomer), ketoprofen, flurbiprofen, acetylsalicylic acid, verapamil, paracetamol, nifedipine, or captopril.

In specific cases, solid solutions can form. The term "solid solutions" is familiar to those skilled in the art, for example, from the previously cited literature. The active substance is present in solid solutions of pharmaceutical active substances in polymers in the form of a molecular dispersion in the polymer.

The obtained mixture is solvent-free; i.e., it contains neither water nor an organic solvent.

The shaping of the mixture can be carried out by conventional methods continuously or batchwise. Conventional methods are, for example:

hot granulation, which leads to lenticular pellets with a diameter of from 1 to 10 mm;

cold granulation, which leads to cylindrical products with a length-to-diameter ratio of from 1 to 10 and a diameter of from 0.5 to 10 mm;

calendering in a calender with two molding rolls, as described, for example, in EP-A 240 904;

extrusion and shaping of the still plastic strand between a belt and a roll or between two belts or between two rolls, as described in EP-A 358 105.

Solid pharmaceutical forms that can be produced by the process of the invention are, in particular, coated tablets, pellets, granules, and tablets. The obtained forms, particularly the granules, can also be ground later to powder and used in this form, for example, in hard gelatin

capsules. Granules can also be compressed into tablets in a conventional manner. The obtained drug forms can then also be provided with film coatings in a typical manner, which control the release of the active substance or mask the taste. Suitable materials for such coatings are polyacrylates such as the Eudragit types, cellulose esters such as hydroxypropylmethylcellulose phthalates, and cellulose ethers such as ethylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, or hydroxypropylcellulose.

The process of the invention thus also allows the preparation of drug forms by conventional methods, such as compression of granular material into tablets, but without the disadvantages of said conventional processes.

The following examples illustrate the invention without limiting it.

### Example 1

500 g of polyvinylpyrrolidone with a K value of 30 and 300 g of sorbitol at 100 rpm were heated first to about 110°C and melted within 15 min in a kneader equipped with a Sigma blade and heatable by means of a double jacket, said kneader with a volumetric capacity of 2 L. Next, 200 g of powdered ibuprofen was added. The mixture was homogenized at 2 bar nitrogen pressure for 3 min at 50 rpm.

Next, the highly viscous mixture was passed via a discharge screw as a strand into a calender with two molding rolls and shaped, as described, for example, in EP-A 240 904. Transparent oblong tablets were obtained in which the active substance was present as a solid solution and which released the active substance as a bolus dose. The tablets had a release of more than 70% within 30 min, measured at pH 7.2, which meets the requirements of USP XXII.

### Example 2

500 g of the vinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymer and 300 g of mannitol were first heated in the kneader described in Example 1 at 100 rpm from room temperature to about 100°C and melted within 10 min. Next, 200 g of powdered ibuprofen was added. The entire mixture was homogenized at 2 bar nitrogen pressure for 3 min at 50 rpm.

Next, the highly viscous mixture was shaped, as described in Example 1, into oblong tablets of 200 mg, which release the active substance as a bolus dose. The obtained tablets had a release > 70% within 30 min, measured at pH 7.2, which meets the requirements of USP XXII.

### Claims

Process for preparing solid drug forms by mixing and melting at least one pharmacologically
acceptable polymeric binder, at least one pharmaceutical active substance, and optionally
conventional pharmaceutical additives in the absence of a solvent into a plastic mixture and
shaping of the mixture into the desired drug form,

characterized in that

the steps of mixing and melting are carried out batchwise and separately from one another.

- 2. Process according to claim 1, characterized in that the said mixture contains no plasticizer.
- 3. Process according to claim 1 or 2, characterized in that a binder is used, which is selected from among polyvinylpyrrolidones with a K value greater than 17, polyacrylates, polymethacrylates, polyhydroxyacrylates, polyhydroxymethacrylates, alkylcelluloses, and hydroxyalkylcelluloses.
- 4. Process according to any one of the preceding claims, characterized in that the mixing occurs in a kneader.
- 5. Process according to any one of the preceding claims, characterized in that first all components are mixed and then the mixture is melted.
- 6. Process according to any one of claims 1 to 4, characterized in that first the polymeric binder and optionally conventional pharmaceutical additives are melted and then the pharmaceutical active substance is admixed.
- 7. Process according to any one of the preceding claims, characterized in that the mixing and melting is carried out in the same piece of equipment.
- 8. Process according to any one of the preceding claims, characterized in that the mixture is shaped into coated tablets, pellets, tablets, or granules.
- 9. Process according to claim 8, characterized in that the granules are compressed into tablets.